

# 几种含钆 MRI 对照试剂的弛豫度 与 pH 值关系研究

谢狄霖<sup>1</sup>, 陈 忠<sup>2</sup>, CORE John<sup>3</sup>

(1. 福建省医学测试重点实验室(福建省医学科学研究所), 福建 福州 350001; 2. 厦门大学 化学系, 福建 厦门 361005; 3. 耶鲁大学 医学院, 美国 CT 06510)

**摘 要:** 测量了几种临床上常见的含钆磁共振成像对照试剂, 包括马根维显(Magnevist), 普络显思(Prohance), 欧乃影(Omniscan)和三氯化钆( $GdCl_3$ )的弛豫度随环境 pH 值变化的曲线, 讨论了它们的变化规律、相互间的差别及其作用机理。

**关键词:** 核磁共振; 对照试剂; 弛豫度; pH 值

**中图分类号:** O614. 339; O657. 2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004- 4957(2004)05- 0048- 03

## pH Dependence of Relaxivities of Gadolinium MRI Contrast Agents

XIE Di-lin<sup>1</sup>, CHEN Zhong<sup>2</sup>, CORE John<sup>3</sup>

(1. Fujian Key Laboratory of Medical Measurement, Medical Science Research Institute of Fujian Province, Fuzhou 350001, China; 2. Department of Chemistry, Xiamen University, Xiamen 361005, China; 3. School of Medicine, Yale University, New Haven, CT 06510, USA)

**Abstract:** Calculation of relaxivities of some gadolinium magnetic resonance imaging(MRI) contrast agents, such as Magnevist, Prohance, and Omniscan, as well as  $GdCl_3$ , was performed on the basis of the measured NMR relaxation times. The curves of relaxivities of gadolinium chelate MRI contrast agents versus pH values were plotted. The variation trend, different pH dependence of chelates, and the relaxation mechanisms as well, were discussed.

**Key words:** NMR; Contrast agent; Relaxivity; pH value

在临床磁共振成像(MRI)检查时,常选用镧系稀土顺磁金属钆(Gd)离子的某种低相对分子质量的螯合复合物作为弛豫增强试剂(即成像对照试剂)注射入人体,使之分布在特定的组织中。顺磁离子与周围质子之间的磁相互作用能缩短质子的弛豫时间,引起该处质子的图像信号明亮度的变化。我们尝试寻找一种成像对照试剂,它能够根据正常与异常状态下生理或代谢的微环境的差异而改变其弛豫度,从而产生不同的信号强度,以鉴别病变的组织。比如,人体组织的创伤通常引起其 pH 值的降低,如能找到一种在低 pH 值时信号强度明显增强的对照试剂,则可以显示出创伤组织的明亮的图像<sup>[1]</sup>。为此,本文讨论了几种临床常用的含 Gd 离子的对照试剂的弛豫度随 pH 变化的规律,其中包括马根维显(Magnevist),普络显思(Prohance),欧乃影(Omniscan)和三氯化钆( $GdCl_3$ ),以期寻找一种临床实用的对 pH 敏感的对照试剂。

## 1 实验方法

### 1.1 仪器与试剂

质子的核磁共振弛豫时间测量使用美国 IBM 公司的 PC/ 20 Minispec, 20 MHz 永久磁体。保持实验室恒温,使仪器样品腔内的温度稳定在 30℃。样品管先置 30℃ 水浴中预热 10 min 后再放入样品腔内,平衡 5 min 后再开始测量。纵向弛豫时间  $T_1$  测量采用反转-恢复脉冲序列,横向弛豫时间  $T_2$  测量采用 CPMG 脉冲序列。

酸度计使用美国 Fisher- 805 pH Meter。对照试剂 Magnevist(gadopentetate dimeglumine)由美国 Berlex Laboratories, Inc. 制造; Prohance (gadoteridol)由美国 Squibb Diagnostics, Inc. 制造; Omniscan™(gadodiamide)由美国 Nycomed Puerto Rico, Inc. 制造。它们的分子结构式分别如图 1A、B、C 所示。

收稿日期: 2003- 07- 28; 修回日期: 2004- 05- 20

基金项目: 福建省自然科学基金资助项目(C0110024); 国家自然科学基金资助项目(20172042)

作者简介: 谢狄霖(1946- ), 男, 福建长乐人, 研究员, 硕士。

酸性环境用 HCl 溶液调节而成, 碱性环境用 NaOH 溶液调节而成。为减少酸碱调节液中的水分对样品弛豫时间的影响, 酸碱调节液的浓度应尽可能高, 调节操作在酸度计监控下进行, 实验中使用样品的 pH 范围为 0.5 ~ 13.0。

## 1.2 弛豫度的计算

弛豫度 (relaxivity) 指每单位浓度的弛豫试剂所引起的弛豫速率的变化值。它是评价成像对照试剂的一个重要参数。弛豫度越高, 对照试剂的性能就越好。对照试剂的弛豫度  $R_i$  可由下面的线性方程来计算

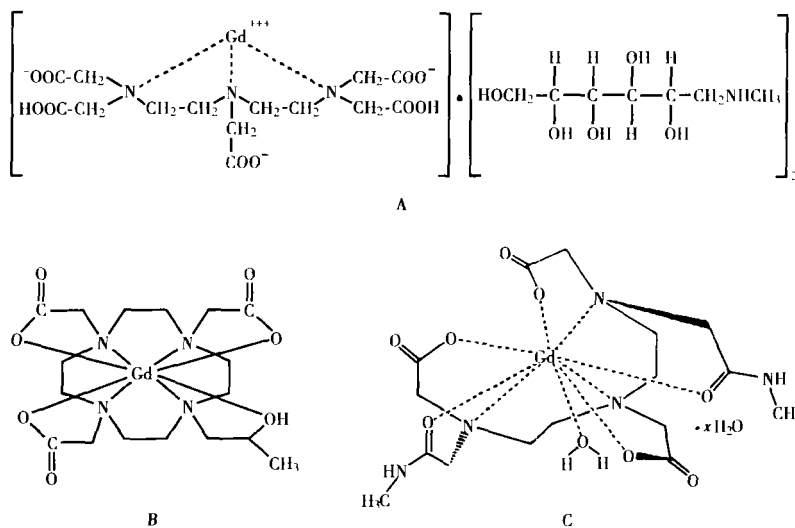


图 1 对照试剂 Magnevist (A), Prohance (B) 与 Omniscan (C) 的分子结构式  
Fig. 1 Molecular structures of contrast agents (A) Magnevist, (B) Prohance and (C) Omniscan

$$T_{ip}^{-1} = T_{i0}^{-1} + R_i c_p \quad (i = 1 \text{ 或 } 2)$$

式中  $R_i$  ( $R_1$  或  $R_2$ ) 代表对照试剂的纵向弛豫或横向弛豫的弛豫度,  $T_{i0}$  和  $T_{ip}$  分别代表加对照试剂前后样品的  $T_1$  或  $T_2$  值,  $c_p$  是样品中对照试剂的浓度, 单位为  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

测量对照试剂在不同浓度下的弛豫时间 ( $T_1$  或  $T_2$ ) 值, 然后对该组数据进行线性回归, 计算其直线斜率就得到这种对照试剂在该环境下的弛豫度值, 弛豫度的单位用  $\text{L} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。测量同一种对照试剂在不同 pH 环境下的弛豫度, 即得到弛豫度随环境 pH 变化的曲线。

## 2 实验结果

样品的温度与仪器样品腔内的温度保持一致, 稳定在 30 左右。GdCl<sub>3</sub> 以及对照试剂 Magnevist, Prohance, Omniscan 的纵向弛豫和横向弛豫的弛豫度随 pH 值 (0.5 ~ 13.0) 而变化的曲线分别示于图 2A, B, C, D。

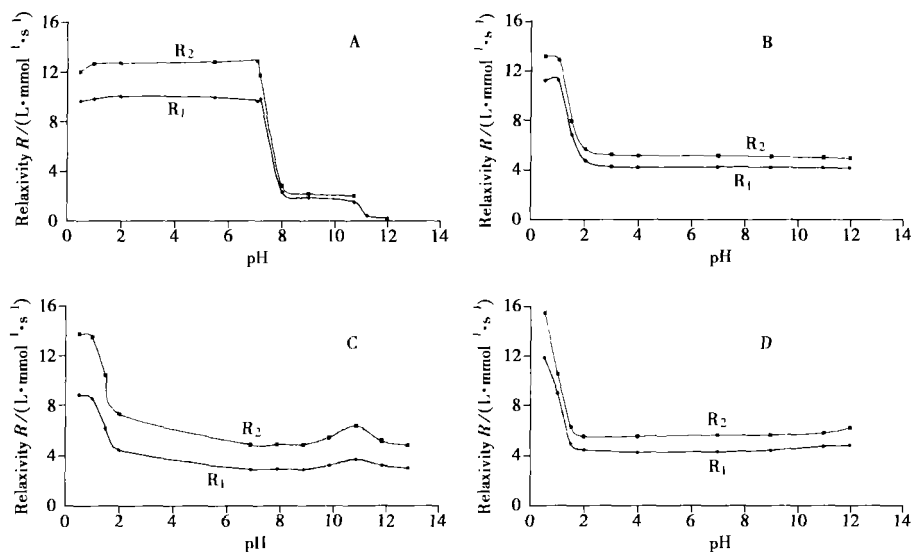


图 2 对照试剂 GdCl<sub>3</sub> (A), Magnevist (B), Prohance (C) 和 Omniscan (D) 的纵向弛豫和横向弛豫的弛豫度随 pH 值而变化

Fig. 2 The pH dependence of longitudinal and transverse relaxivities of contrast agents (A) GdCl<sub>3</sub>, (B) Magnevist, (C) Prohance and (D) Omniscan

### 3 讨 论

镧系稀土离子的 4f 层电子轨道未充满电子, 而 5s 和 5p 层轨道充满电子, 因此 4f 层的电子受到外面 5s 和 5p 层电子的屏蔽, 它们的自旋 - 轨道偶合作用十分强烈。如钆离子  $Gd^{3+}$  (4f7) 就含有未成对电子, 其电子自旋磁矩能在核外产生强大的局部磁场, 从而能大大加快周围氢原子核的弛豫速率。所以钆离子可用来制作弛豫增强试剂<sup>[3,4]</sup>。钆离子加快周围质子的弛豫速率的效果决定于它们所处的环境, 尤其是受到环境酸碱度的影响。因此钆离子有希望用来制成一种弛豫度明显依赖于周围组织 pH 值的成像对照试剂。

$GdCl_3$  是一种  $Gd^{3+}$  的简单的无机化合物, 能够大大加快周围氢原子核的弛豫速率, 其弛豫度强烈依赖于环境的酸碱度。如图 2A 所示, 在所有酸性区内 (pH 0.5 ~ 7.0), 纵向、横向弛豫度基本维持恒定。其中在 pH=0.5 附近测到的弛豫度的下降, 估计是由于加入较多量的盐酸中含的水份而引起弛豫速率的偏低。当酸碱度高过中性点 (pH 7.5) 后,  $GdCl_3$  的弛豫度即急剧下降, 曲线在该点附近产生一尖锐的拐点, 直至进入碱性区 (pH > 8.0) 弛豫度才停止下降, 恢复相对平稳。

由此看来  $GdCl_3$  的弛豫度特性强烈依赖于环境的酸碱性, 可以用来鉴别出 pH 值发生变异的创伤组织的成像信号。但由于  $GdCl_3$  未经螯合, 顺磁金属离子钆周围没有螯合物的屏蔽, 它在缩短周围氢原子核的弛豫时间的同时又会引起其磁共振信号的明显的顺磁位移和加宽, 导致图像的模糊和畸变, 因而实际上并不适合于临床使用。

临床上作为成像对照试剂的钆离子多是它的低相对分子质量螯合物, 比如 Magnevist, Prohance, Omniscan 等。从图 1A, B, C 所示的结构式可以看出, 它们的中心都有一个钆的 3 价离子  $Gd^{3+}$ , 周围环绕着 N、O、C、H 组成的螯合物形成的屏蔽层。它们具有各向同性的磁化率张量, 因而既能迅速缩短周围质子的弛豫时间, 又能减弱钆离子中未成对电子产生的局部磁场对周围质子磁共振信号谱线的顺磁位移和加宽效应, 而且这些螯合物的毒性低, 易于通过肾脏排出体外, 因而适合于临床应用<sup>[5~7]</sup>。

由图 2B、C、D 可见, 上述 3 种螯合对照试剂的纵向弛豫和横向弛豫的弛豫度也均随 pH 的增大 (pH 0.5 ~ 13.0) 而变化, 3 个试剂的弛豫度的变化趋势相似, 变化范围也相近。具体描述如下: 在强酸性区域 (pH 0.5 ~ 2.0), 弛豫度随 pH 的增大急剧下降; 当 pH 值超过 2.0 以后, 即在弱酸性区、中性区和碱性区内, 弛豫度的变化趋势, 维持相对稳定。强酸性区时的高弛豫度值与中性区附近的低弛豫度值之比, 无论对上述 3 个螯合弛豫试剂的纵向还是横向弛豫均维持在  $2.8 \pm 0.2$  倍的范围内。另外上述 3 种对照试剂在不同 pH 值下的横向弛豫度与纵向弛豫度的比值平均维持在  $1.2 \pm 0.05$  倍的范围内。这说明了它们的分子运动相关时间很小, 且不存在明显的超精细的化学交换过程<sup>[4]</sup>。

上述 3 种对照试剂的弛豫度随 pH 值的变化行为, 相互间也还存在一些差异。对于 Magnevist 和 Prohance, 当 pH 低至 1.0 时就已达到最高弛豫度, 即不再随 pH 的进一步降低而继续增大。但对于 Omniscan, 当 pH 低于 1.0 后, 弛豫度仍随 pH 的降低而继续增大, 其弛豫度值也明显超过前两种试剂。对于 Magnevist 和 Omniscan, 在强酸性区域内弛豫度随 pH 增大而下降; 而当 pH 值大于 2.0 以后, 则弛豫度基本维持不变。但对于 Prohance, 即使在 pH 大于 2.0 的区域内, 弛豫度仍然继续缓慢下降, 并在 pH=11.0 处有一弛豫度回升形成的极大值。

#### 参考文献:

- [1] MIDAWA M, MIWA N, SIOKOU R.  $Gd^{3+}$ -loaded polyion complex for pH depiction with magnetic resonance imaging[J]. J Biomed Mater Res, 2000, 49: 390 - 395.
- [2] SHUTER B. The in - vivo relaxivity of MRI contrast agents[D]. A thesis for degree of PHD, The University of New South Wales, 2000.
- [3] RUNGE V. Safety of approved MRI Contrast media for intravenous injection[J]. J of MRI, 2001, 12: 205 - 213.
- [4] COLE W, LEBLANC A, COURNARIE D. The Origin of biexponential T2 relaxation in muscle water[J]. MRM, 1998, 29: 19 - 24.
- [5] SCHWIZER W, FRASER R, MARTIN W, et al. Gd - DOTA as a gastrointestinal contrast agent for gastric emptying measurements with MRI[J]. MRM, 1994, 31: 388 - 393.
- [6] 梁碧玲, 谢传森. 鼻咽癌影像诊断进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2001, 16(1): 3 - 5.
- [7] 范国光, 吴振华. 我国正常成年人脑灰质的 MRI 定量研究[J]. 实用放射学杂志, 2001, 17(2): 81 - 85.